

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-507689

(P2001-507689A)

(43)公表日 平成13年6月12日 (2001.6.12)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

A 61 K 47/18

F I

マークコード (参考)

A 61 K 47/18

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 41 頁)

(21)出願番号 特願平10-529122  
(86) (22)出願日 平成9年12月18日 (1997.12.18)  
(85)翻訳文提出日 平成11年6月21日 (1999.6.21)  
(86)国際出願番号 PCT/US97/24251  
(87)国際公開番号 WO98/28008  
(87)国際公開日 平成10年7月2日 (1998.7.2)  
(31)優先権主張番号 08/771,101  
(32)優先日 平成8年12月20日 (1996.12.20)  
(33)優先権主張国 米国 (US)  
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, BR, CA, CN, JP, MX

(71)出願人 ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー  
アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ワン、プロクター、エンド、ギャンブル、プラザ  
(72)発明者 ガスキー, ジェラルド ジョン  
アメリカ合衆国オハイオ州、モンゴメリー、モス、ヒル、レーン 10758  
(72)発明者 ロー, レイモンド ジョゼフ  
アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、スティーブルチェイス、ドライブ 9273  
(74)代理人 弁理士 曾我 道照 (外6名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ジー及びトリカルボン酸のアルキルアミドの形態でゲル化剤を含有する医薬組成物

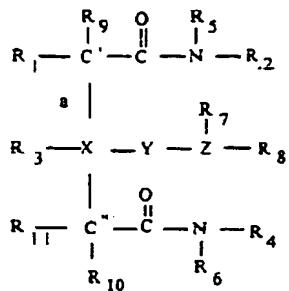
(57)【要約】

本発明は湿潤剤、保護剤、制汗剤、脱臭剤などのような局所皮膚活性剤用のキャリヤーとして有用な医薬組成物、特にゲル又はケルスティックの形態のそのような医薬組成物に関する。

### 【特許請求の範囲】

1. A.) 安全且つ有効量の少なくとも1種の医薬活性剤、好ましくは脱臭活性剤、鎮痛剤、剥離剤、サンスクリーン剤、ビタミン、抗ふけ剤、抗酸化剤又はラジカルスカベンジャー、ホルモン及びそれらの混合物からなる群から選ばれる医薬活性剤；

B.) 下記式のゲル化剤；



a)  $R_1$  は、なし、ヒドロキシ、水素、アリール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖の  $C_1 - C_{22}$  アルキル、 $C_1 - C_{22}$  アルケニル、 $C_1 - C_{22}$  アルコキシ、 $C_1 - C_{22}$  アルキルエステル、 $C_1 - C_{22}$  アルキルエーテル、または  $C_1 - C_{22}$  アルキル置換アリールであり；

b)  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  及び  $R_6$  は、独立して又は一緒になって、水素、ヒドロキシ、アリール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖の  $C_1 - C_{22}$  アルキル、 $C_1 - C_{22}$  アルケニル、 $C_1 - C_{22}$  アルコキシ、 $C_1 - C_{22}$  アルキルエステル、 $C_1 - C_{22}$  アルキルエーテル、または  $C_1 - C_{22}$  アルキル置換アリールであり；

c) R<sub>3</sub>は、なし、ヒドロキシ、水素、飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルエステル、またはC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルエーテルであり；

d)  $R_7$  及び  $R_8$  は、独立して又は一緒になって、なし、水素、ヒドロキシ、ア

リール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖の  $C_1 - C_{22}$  アルキル、 $C_1 - C_{22}$  アルケニル、 $C_1 - C_{22}$  アルコキ

シ、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキルエステル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキルエーテル、またはC<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>アルキル置換アリールであり；

e) R<sub>9</sub>は、なし又は水素であり；

f) R<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>は、独立して又は一緒になって、なし、水素、ヒドロキシ、アリール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルエステル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルエーテル、またはC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル置換アリールであり；

g) Xは、なし、窒素、アリール又は—(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>n</sub>—(nは1～6の整数)であり；

h) Yは、なし、アシル又はカルボニルであり；

i) Zは、なし、水素、ヒドロキシ、アリール、シロキサン、窒素または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキルエステル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキルエーテル、またはC<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキル置換アリールであり；および

j) “a”は二重又は一重結合であり；

(i) Xがなしであるときは、Y、Z、R<sub>3</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>はなしであり、C'はC”と直接結合され、R<sub>1</sub>は水素ではない；

(ii) X及びZがなしでなく且つYがなしであるときは、XはZに直接結合されている；

(iii) Zがなし、水素又はヒドロキシであるときは、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>はなしである；および

(iv) “a”が二重結合であるときは、R<sub>3</sub>及びR<sub>9</sub>はなしである；および

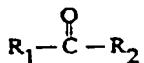
C.) 無水液状キャリヤー、好ましくは3～20(cal/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>の溶解度パラメーターを有する無水液状キャリヤー；

を含有する医薬組成物。

2. 前記医薬組成物が0.1%～25%のゲル化剤を含有し、該ゲル化剤は

、好ましくは、くえん酸、トリカルバリル酸、アコニチン酸、ニトリロトリ酢酸のアルキルアミド、アルキルスクシン酸のアルキルアミド、アルケニルスクシン酸及びそれらの酸無水物のアルキルアミドからなる群から選ばれる請求項1記載の医薬組成物。

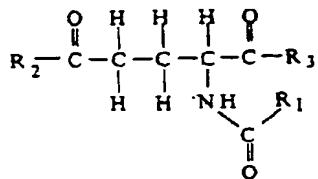
3. さらに、1重量%～15重量%の下記式の第2ゲル化剤、好ましくは、12-ヒドロキシステアリン酸、12-ヒドロキシステアリン酸メチルエステル、12-ヒドロキシステアリン酸エチルエステル、12-ヒドロキシステアリン酸ステアリルエステル、12-ヒドロキシステアリン酸ベンジルエステル、12-ヒドロキシステアリン酸アミド、12-ヒドロキシステアリン酸のイソプロピルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸のブチルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸のベンジルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸のフェニルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸のt-ブチルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸のシクロヘキシリルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸の1-アダマンチルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸の2-アダマンチルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸のジイソプロピルアミド、12-ヒドロキシラウリン酸、及び16-ヒドロキシヘキサデカン酸、それらの誘導体及びそれらの混合物からなる群から選ばれる第2ゲル化剤を含有する請求項1又は2記載の医薬組成物：



式中、R<sub>1</sub>はOR<sub>2</sub>又はNR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>であり(その際R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は独立して又は一緒になって、水素、アリール、シロキサン、飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐又は環状のC<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>アルキル置換アリール、又はC<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>アルキル置換アリールラジカルである); R<sub>2</sub>は飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖又は分岐鎖のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシである。

4. さらに、下記式の付加的ゲル化剤、好ましくは、N-ラウロイルグルタミン酸ジエチルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジブチルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジヘキシリルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジオクチルアミド、N-

ラウロイルグルタミン酸ジデシルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジドデシルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジテトラデシルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジヘキサデシルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジステアリルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジブチルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジヘプチルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジヘキシルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジオクチルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジデシルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジテトラデシルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジヘキサデシルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジステアリルアミド、及びそれらの混合物からなる群から選ばれる付加的ゲル化剤を含有する請求項1～3のいずれか1項記載の医薬組成物：



式中、R<sub>1</sub>は分岐、線状又は環状であり且つ6～22の炭素原子を有するアルキル、アリール、アリールアルキルラジカルであり；及びR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は分岐鎖、線状又は環状であり且つ2～20の炭素原子を有する、同じ又は異なるアルキル、アリール、アリールアルキルエステルラジカル又はアルキル、アリール、アリールアルキルアミドラジカルである。

5. 前記無水キャリヤーが、非極性の揮発性油、好ましくは、非揮発性ポリシロキサン、パラフィン炭化水素油、及びそれらの混合物からなる群から選ばれる非極性の揮発性油；比較的極性の非揮発性油；非極性の非揮発性油；及びそれらの混合物からなる群から選ばれる非極性の揮発性油である請求項1～4のいずれか1項記載の医薬組成物。

6. 前記非揮発性ポリシロキサンが、ポリアルキルシロキサン、ポリアリールシロキサン、ポリアルキルアリールシロキサン、ポリエーテルシロキサンコポリマー、ポリフルオロシロキサン、ポリアミノシロキサン、及びそれらの混合物か

らなる群から選ばれる請求項1～5のいずれか1項記載の医薬組成物。

7. 前記パラフィン炭化水素油が、鉛油、ペトロラタム、イソデカン、パームチル、イソヘキサデカン、イソドデカン、イソパラフィンからなる群から選ばれる請求項1～6のいずれか1項記載の医薬組成物。

8. 前記キャリヤーが、リップ香膏、ゲル、バーソープ、ソフトゲル、クリーム、ローション、ロールオン、顔用潤滑剤、ゲルスティック、サンスクリーン調剤、抗にきび調剤、局所鎮痛剤又は制汗剤、好ましくはゲルスティックである請求項1～7のいずれか1項記載の医薬組成物。

9. さらに、潤滑剤及び／又は保護剤、好ましくは、アロエベラ、アラントイン、アルミニウムヒドロキシドゲル、ビスマスサブニトレート、硼酸、カラミン、ココアバター、コーンスター、ジメチコーン、グリセリン、ラノリン、カオリン、ライブイーストセル誘導体、ペトロラタム、サメ肝臓油、炭酸水素ナトリウム、硫黄、タンニン酸、ホワイトペトロラタム、酢酸亜鉛、炭酸亜鉛及び酸化亜鉛、およびそれらの混合物からなる群から選ばれる潤滑剤及び／又は保護剤を含有する請求項1～8のいずれか1項記載の医薬組成物。

10. a.) 安全且つ有効量の少なくとも1種の医薬活性剤；

b.) 下記i.)及びii.)を含有する非-トリグリセリドゲル化剤化合物：

i.) 末端水素結合官能基を有するC<sub>2</sub>～C<sub>22</sub>の線状骨格、その際各水素結合官能基はそこに非高分子有機側鎖を有する；及び

ii.) アシルアミド官能基のアシル部分が該骨格に結合するように、アシルアミド官能基により該骨格に結合した付加的な非高分子有機側鎖；

その際付加的な側鎖が水素結合官能基の側鎖の反対側の平面側に配置されるように、水素結合官能基の側鎖は骨格の同じ軸側に配置されており；好ましくは、アシルアミド官能基のアシル部分が水素結合官能基に結合するように、アシルアミド官能基により水素結合官能基の側鎖が水素結合官能基に結合されている；および

c.) 無水液状キャリヤー

を含有する医薬組成物。

### 【発明の詳細な説明】

ジ-及びトリカルボン酸のアルキルアミドの形態でゲル化剤を含有する医薬組成物

#### 発明の分野

本発明は防腐剤、抗真菌剤、サンスクリーン、脱臭剤などのような医薬活性剤用のキャリヤーとして有用な組成物、特にゲル又はゲルスティックの形態の医薬組成物に関する。

#### 発明の背景

皮膚病状態の治療に局所的に有効な医薬活性剤は、一般に軟膏、ゲル、ゲル固体物、ローション又はクリームビヒクルにより配給される。このようなビヒクルは皮膚のために多様な度合いの軟化性及びバリヤー保護性を与え、かくして活性剤の均一な塗付及びトランス皮膚吸収 (transdermal absorption) を促進する。このようなビヒクルの慣用の例は Sagarin の Cosmetics Science and Technology 第2版、第1巻、Wiley Interscience (1972) 及び Encyclopedia of Chemical Technology 第3版、第7巻に記載されている。近年、ゲル固体物ビヒクルはその塗付の容易な「ノンタッチ」形態並びに低可視残留物配合 (low visible residue formulation) の発見のゆえに、評判が増加する様になってきた。

スティックの形態は、スティックが包装の外で長い期間その形を維持することができる点において (溶剤の蒸発によりいくらかの収縮は起こるが)、ゲル又はペーストと区別される。あるいは、ステアリルアルコール及びひまし油ワックスの量を調節し、及び/又はスティックの代わりに粘稠なゲル又はペーストを製造する方法を改変することができる。これらのゲル又はペーストは、スティックの外観を有するが包装の頂部表面において隙間を通って分配する容器中に適当に包装される。これらの製品は典型的にはソフトスティック又は「スムースオン (smooth-on)」と呼ばれる。ソフトゲルについてのより詳しい記述は、ここにそ

の全体が参考として合体される Kasat の米国特許第5,102,656号、Orr の米国特許第5,069,897号及び Shin の米国特許第4,937,069号に見出される。

しかしながら、上記で言及したように、硬いゲルスティックキャリヤーの重要

な欠点はその塗付に関連する可視残留物にある。この可視残留物は、生地を汚しがちであり、従って消費者には望ましくないものと考えられている。さらに、ゲルスティックキャリヤーの配合において、活性成分は典型的にはシクロメチコンのようなビヒクル中に懸濁される。このような懸濁は、一般に配合安定性及び美的性質に逆影響を与えるシネレシス及び／又はウイーピング(weeping)問題を生じさせ；これは、特に暖かい気候及び／又は高地の輸送の時に当てはまる。

これらの関係を扱う試みとして、研究者らは使用されるゲル化剤のタイプを代えることを提案している。一つの提案はジベンジリデンアルジトールの使用に関するものであった。しかしながら、ジベンジリデンアルジトールについての一つの提案は酸性環境におけるその固有の不安定性に関連がある。さらに、このようなゲル化剤がある種の活性剤(例えば溶解された制汗活性剤)と組み合せたゲル固形スティックは粘稠な皮膚感触を有するゲル固形スティックとなった。

他の試みはニアシルアミノ酸ゲル化剤の使用に関するものであった。これらのゲル化剤の使用に関する情報はSaitoらの米国特許第3,969,087号(1976年7月13日発行)；日本特許出願1-207223(1989年8月21日公開)及び日本特許出願2-180805(1988年7月13日公開)に見出される。

従来技術はソフトゲル又はゲルスティック組成物の配合に有用な種々のゲル化剤を開示しているが、このような組成物に関する可視残留物を減少させる付加的配合物の必要性がまだある。本発明者らは、ジ-及びトリー-塩基性カルボン酸のアルキルアミドの形態でゲル化剤を合体しているソフトゲル又はゲルスティック医薬組成物がそのような減少された可視残留物を与えることを見出した。

従って、本発明の目的は改良された医薬組成物を提供することにある。

また、本発明の目的はゲル又はゲル固形スティックの形態の改良された医薬組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、さらに医薬的に許容しうる活性剤を含有する改良されたゲル固形スティック又はソフトゲル医薬組成物を提供することにある。

本発明のさらなる目的は医薬的に許容しうる活性剤及びゲル化剤を含有し、減少された可視残留物と良好な構造結合性を有する、哺乳類の皮膚又は粘膜組織へ

局所適用するためのゲル固体スティック又はソフトゲル医薬組成物を提供することにある。

本発明のなおさらなる目的は医薬的に許容しうる活性剤を配給する方法を提供することにある。

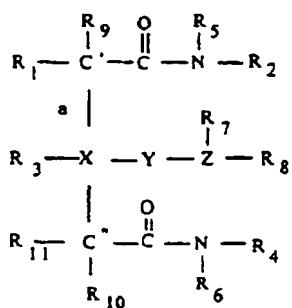
これらの及び他の目的は以下の開示から容易に明らかとなろう。

## 発明の要約

本発明は、

A.) 安全且つ有効量の少なくとも1種の医薬活性剤；

B.) 下記式のゲル化剤；



a)  $R_1$  は、なし、ヒドロキシ、水素、アリール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖の  $C_1 - C_{22}$  アルキル、 $C_1 - C_{22}$  アルケニル、 $C_1 - C_{22}$  アルコキシ、 $C_1 - C_{22}$  アルキルエステル、 $C_1 - C_{22}$  アルキルエーテル、または  $C_1 - C_{22}$  アルキル置換アリールであり；

b)  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  及び  $R_6$  は、独立して又は一緒になって、水素、ヒドロキシ、アリール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖の  $C_1-C_{22}$  アルキル、 $C_1-C_{22}$  アルケニル、 $C_1-C_{22}$  アルコキシ、 $C_1-C_{22}$  アルキルエステル、 $C_1-C_{22}$  アルキルエーテル、または  $C_1-C_{22}$  アルキル置換アリールであり；

c)  $R_3$  は、なし、ヒドロキシ、水素、飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、

直鎖、分岐鎖又は環状鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルエステル、またはC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルエーテルであり；

d)  $R_7$  及び  $R_8$  は、独立して又は一緒になって、なし、水素、ヒドロキシ、アリール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖の  $C_1-C_{22}$  アルキル、 $C_1-C_{22}$  アルケニル、 $C_1-C_{22}$  アルコキシ、 $C_1-C_{22}$  アルキルエステル、 $C_1-C_{22}$  アルキルエーテル、または  $C_1-C_{22}$  アルキル置換アリールであり；

e)  $R_9$  は、なし又は水素であり；

f)  $R_{10}$  及び  $R_{11}$  は、独立して又は一緒になって、なし、水素、ヒドロキシ、アリール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖の  $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  アルケニル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_6$  アルキルエステル、 $C_1-C_6$  アルキルエーテル、または  $C_1-C_6$  アルキル置換アリールであり；

g) X は、なし、窒素、アリール又は— $(C_2H_5)_n$ —(n は 1 ~ 6 の整数)であり；

h) Y は、なし、アシル又はカルボニルであり；

i) Z は、なし、水素、ヒドロキシ、アリール、シロキサン、窒素または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖の  $C_1-C_{22}$  アルキル、 $C_1-C_{22}$  アルケニル、 $C_1-C_{22}$  アルコキシ、 $C_1-C_{22}$  アルキルエステル、 $C_1-C_{22}$  アルキルエーテル、または  $C_1-C_{22}$  アルキル置換アリールであり；  
および

j) “a” は二重又は一重結合であり；

(i) X がなしであるときは、Y、Z、 $R_3$ 、 $R_7$  及び  $R_8$  はなしであり、C' は C” と直接結合され、 $R_1$  は水素ではない；

(ii) X 及び Z がなしでなく且つ Y がなしであるときは、X は Z に直接結合されている；

(iii) Z がなし、水素又はヒドロキシであるときは、 $R_7$  及び  $R_8$  はなしである；  
及び

(iv) “a” が二重結合であるときは、 $R_3$  及び  $R_9$  はなしである；

および

## C.)無水液状キャリヤー

を含有する医薬組成物に関する。

さらに、本発明は減少された残留物を有する医薬物質及び活性剤を皮膚に配給するための方法に関する。

ここで使用される「アシル」又は「カルボニル」とは、カルボン酸のヒドロキシ及びアルキル部分の除去により形成されるラジカル（即ち $>C=O$ ）を意味する。

ここで使用される「アルキル」とは、1から22、好ましくは1から8の炭素原子を有する未置換又は置換の、飽和炭化水素鎖ラジカルを意味する。好ましいアルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ヘキシル又はオクチルであるがこれらに限定されない。

ここで使用される「アルケニル」とは、2から22、好ましくは2から8の炭素原子を有し、少なくとも1つのオレフィン性二重結合を有する未置換又は置換炭化水素鎖ラジカルを意味する。

ここで使用される「アリール」とは、芳香族カルボキシル環ラジカルを意味する。好ましいアリール基はフェニル、トリル、キシリル、キュメニル及びナフチルであるが、これらに限定されない。

ここで使用される「アルコキシ」とは、炭化水素鎖置換基を有する酸素ラジカルを意味し、その際炭化水素鎖はアルキル又はアルケニル（即ち、 $-O-$ アルキル又は $-O-$ アルケニル）である。好ましいアルコキシ基はメトキシ、エトキシ、プロポキシ及びアリロキシであるがこれらに限定されない。

ここで使用される「シロキサン」とは、酸素に一重結合し且つ各珪素原子が2つ又は4つの酸素原子と結合しているように配列されている珪素原子（即ち、 $Si(O)_{2-4}RR'$ （R及びR'は独立してアルキル、アルキルエステル又はアルキルエーテルであるがこれらに限定されない））からなる線状化合物を意味する。

ここで使用される「環状鎖」とは、未置換又は置換の、飽和、不飽和又は芳香族炭化水素鎖環ラジカルを意味する。環状鎖は単一環、または縮合、ブリッジ又はスピロ多環系である。

上記に定義され且つここで使用されるように、置換基はそれ自身置換されていきくことができる。このような置換基は1つ又はそれ以上の置換基を有することができる。このような置換基としては、(例えば)ここに参考として合体されるC.Hansch及びA.LeoのSubstituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979) にリストされているものがある。好ましい置換基としては、例えばアルキル、アルケニル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アミノ、アミノアルキル(例えばアミノメチルなど)、シアノ、ハロ、カルボキシ、アルコキシアシル(例えばカルボエトキシなど)、チオール、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル(例えばピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニルなど)、イミノ、チオキソ、ヒドロキシアルキル、アリオキシ、アリールアルキル、及びそれらの組み合せがある。

全てのレベル及び割合は特記しないかぎり全組成物の重量当たりである。また、全ての測定は特記しないかぎり25℃でなされている。ここで使用される「周囲温度」とは、特記しないかぎり約1気圧の圧力、約50%の相対湿度及び約25℃での周囲条件をいう。

本発明の医薬組成物は、ここに記載された本発明の必須要素及び限定、並びに付加的又は任意の構成成分、成分又はここに記載の限定を含有し、からなり、または、から本質的になることができる。

#### 発明の詳細な記載

本発明の組成物の必須成分並びに任意成分は次の節に記載されている。

#### 必須成分

##### 医薬的に許容しうる活性剤

本発明の必須成分は医薬的に許容しうる活性剤である。ここで使用される語句「医薬的に許容しうる活性剤」とは、治療の形態として又は利益を得る為に、皮膚又は粘膜組織に局所的に投与される活性剤を意味する。このような活性剤としては、防腐剤又は抗菌剤、抗真菌剤、剥離剤、局所NSAIDS、サンスクリーン、抗ふけ剤、脱臭剤、制汗剤などがあるがこれらに限定されない。ここで使用される

語句「安全且つ有効量」とは、正常な医学判定の範囲内において、治療される

べき状態を有意又は正に変更するのに十分に高いが、厳しい副作用を避ける（妥当な利益／リスク割合で）のに十分に低い活性剤の量を意味する。医薬的に許容しうる活性剤の安全且つ有効量は、特定の活性剤、皮膚を通して活性剤を浸透させるための組成物の能力、塗付される活性剤の量、治療される特定の状態、治療される患者の年齢及び身体状態、状態の厳格さ、治療の期間、併存療法の性質、及び類似の要因により変るであろう。

本発明の医薬活性剤は防腐又は抗菌活性剤であることができる。好ましい防腐又は抗菌活性剤としては、（これらに限定されないが）、2-ヒドロキシ-4,2',4'-トリクロロジフェニルエーテル(TCS)；2,6-ジメチル-4-ヒドロキシクロロベンゼン(PCMX)；3,4,4',-トリクロロカルバニリド(TCC)；3-トリフルオロメチル-4,4'-ジクロロカルバニリド(TFC)；2,2'-ジヒドロキシ-3,3',5,5',6,6'-ヘキサクロロジフェニルメタン；2,2'-ジヒドロキシ-3,3'-ジプロモ-5,5'-ジクロロジフェニルメタン；2-ヒドロキシ-4,4'-ジクロロジフェニルエーテル；2-ヒドロキシ-3,5',4-トリプロモジフェニルエーテル；1-ヒドロキシ-4-メチル-6-(2,4,4-トリメチルベンチル)-2(1H)-ピリジノン(Octopirox)；ニトロフロントイン；フェナゾピリジン；アシクロヴィル；クロロヘキシジン；過酸化物；ベンザルコニウムクロリド；ベンザソニウムクロリド；ヨウ度；ポビドン-ヨウ度；メチルベンゼソニウムクロリド；ラパマイシン誘導体、及びそれらの混合物がある。

防腐又は抗菌活性剤は約0.01%～約10%、典型的には約0.1%～約1.0%、好ましくは約0.5%～約10%の濃度で存在することができる。レベルは所望のレベルの防腐又は抗菌活性を与えるように選択され、所望のように変えることができる。

また、医薬剤は抗真菌剤であることができる。本発明の製品の使用に適する抗真菌剤はブトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、テルコナゾール、スルコナゾール、ニスタチン、ハロプロギン、トルナフテート、それらの医薬的塩、及びそれらの混合物からなる群から選ばれる。

Godefroiらの米国特許第3,717,655号(1973年2月20日発行)に開示の1-( $\beta$ -アリール)エチル-イミダゾールエーテル及びアミン; Walkerの米国特許第4,078,071号(1978年3月7日発行)に開示の置換N-アルキルイミダゾールの誘導体がここでの使用に適している。他の好ましい抗菌剤としては、Carraher Jr. らの米国特許第5,043,463号(1991年8月27日発行)に開示の錫含有ポリマーがある。これらの特許の全てはここに参考として合体される。

抗真菌剤は約0.01%~約4%、典型的には約0.1%~約2%、好ましくは約0.5%~約2%の濃度で存在することができる。レベルは所望のレベルの抗真菌活性を与えるように選択され、所望のように変えることができる。

他の有用な成分としてはホルモン、例えばプレゲネノロン及びエストロゲンがある。

剥離剤、例えばサリチル酸及びサリチル酸誘導体を本発明に合体することができる。ここに参考として合体されるVan Scottらの米国特許第4,234,599号(1980年11月18日発行)に開示されているような、アルファー-又はベータ-ヒドロキシ酸、又はアルファー-ケト酸、又はそれらの誘導体も有用である。このクラスの有用なものは、アルファー-ヒドロキシ酪酸、アルファー-ヒドロキシイソ酪酸、アルファー-ヒドロキシイソカプロン酸、アルファー-ヒドロキシイソバレリン酸、アトロ乳酸、ベータ-ヒドロキシ酪酸、ベータ-フェニル乳酸、ベータ-フェニルピルビン酸、くえん酸エチルピルベート、ガラクロン酸、グルコヘプトン酸、グルコヘプトノ1,4-ラクトン、グルコン酸、グルコノラクトングルコン酸、グルコロノラクトン、グリコール酸、イソプロピルピルベート、乳酸、マレイン酸、マンデリン酸、メチルピルベート、ムチン酸、ピルビン酸、サッカリン酸、サッカリン酸1,4-ラクトン、酒石酸及びタルトロン酸がある。

本発明の組成物は、局所鎮痛剤、例えばヒドロコルチゾン、ヒドロキシトリアミシノロン、アルファー-メチルデキサメタゾン、デキサメタゾン-ホスフェート、ベクロメタゾン、ジプロピオネート、クロベタゾールバレレート、デソニド、デソキシメタゾン、デソキシコルチコステロンアセテート、デキサメタゾン、ジクロリゾン、ジフロラゾンジアセテート、ジフルコルトロンバレレート、フルアドレノロン、フルクロロロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、フルメタゾンピバ

レート、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル、フルコルトロン、フルプレジニデン（フルプレジニリデン）アセテート、フルランドレノロン、ハルシノニド、ヒドロコルチゾンアセテート、ヒドロコルチゾンブチレート、メチルプレジニソロン、トリアムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、ジフルオロソンジアセテート、フルラドレノロンアセトニド、メドリゾン、アミシナフェル、アミシナファイド、ペータメタゾン及びそのエステル残余、クロロプレドニゾン、クロロプレドニソングリセート、クロコルテロン、クロシノロン、ジクロリゾン、ジフルプレドネート、フルクロロニド、フロニソリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルプレドニソロン、ヒドロコルチゾンパレレート、ヒドロコルチゾンシクロペンチルプロピオネート、ヒドロコルタメート、メブリドニゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ベクロメタゾンジプロピオネート、トリアムシノロン、ピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム、スドキシカム、CP-14,304、アスピリン、ジサルシッド、ベノリリート、トリリセート、サファブリス、ソルブリス、ジフルニザール、及びフェンドザール、ジクロフェナック、フェンクロフェナック、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、イソキセパック、フロフェナック、チオピナック、ジドメタシン、アセマタシン、フェンチアザック、ゾメピラクト、クリダナック、オキセピナック、及びフェルビナック、メフェナミック、メクロフェナミック、フルフェナミック、ニフルミック、及びトルフェナント酸、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキソプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、及びチアプロフェニック、フェニルブテゾン、オキシフェンブテゾン、フェプラゾン、アザプロペゾン、及びトリメタゾン、およびそれらの混合物があるが、これらに限定されない。

サンスクリーン活性剤も本発明に合体させることができる。適当なサンスクリーン剤としては、p-ジメチルアミノ安息香酸、その塩及びその誘導体（エチル、イソブチル、グリセリルエステル；p-ジメチルアミノ安息香酸）；アンスラニレ

ート(即ち、O-アミノベンゾエート；5,メチル、メンチル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、リナリル、テルピニル、及びシクロヘキセニルエステル)；サリチレート(アミル、フェニル、ベンジル、メンチル、グリセリル、及びジプロピレングリコールエステル)；桂皮酸誘導体(メチル及びベンジルエステル、 $\alpha$ -フェニルシンナモニトリル；ブチルシンナモイルピルベート)；ジヒドロキシ桂皮酸誘導体(アンペリフェロン、メチルアンペリフェロン、メチルアセト-アンペリフェロン)；トリヒドロキシ桂皮酸誘導体(エスクレチン、メチルエスクレチン、ダフネチン、及びグルコシド、エスクリン及びダフニン)；炭化水素(ジフェニルブタジエン、スチルベン)；ジベンザルアセトン及びベンザルアセトフェノン；ナフトールスルホネート(2-ナフトール-3,6-ジスルホン酸のナトリウム塩及び2-ナフトール-6,8-ジスルホン酸のナトリウム塩)；ジヒドロキシナフトエ酸及びその塩；O-及びp-ヒドロキシビフェニルジスルフォネート；クマリン誘導体(7-ヒドロキシ、7-メチル、3-フェニル)；ジアゾール(2-アセチル-3-プロモインダゾール、フェニルベンゾキサゾール、メチルナフトキサゾール、種々のアリールベンゾチアゾール)；キニーネ塩(ビスルフェート、スルフェート、クロリド、オレエート、及びタンネート)；キノリン誘導体(8-ヒドロキシキノリン塩、2-フェニルキノリン)；ヒドロキシ-又はメトキシ-置換ベンゾフェノン、；尿酸及びビロウリン酸；タンニン酸及びその誘導体(例えば、ヘキサエチルエーテル)；(ピチルカルボトール)(6-プロピルピペロニル)エーテル；ヒドロキノン；ベンゾフェノン(オキシベンゼン、スリソベンゾン、ジオキソベンゾン、ベンゾソルシノール、2,2',4,4',-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン、オクタベンゾン；4-イソプロピルジベンゾイルメタン；ブチルメトキシジベンゾイルメタン；エトクリレン、及び4-イソプロピルジベンゾイルメタン、およびそれらの混合物があるが、これらに限定されない。

本発明の組成物は抗酸化剤又はラジカルスカベンジャーを含有することもできる。適当な抗酸化剤又はラジカルスカベンジャーとしては、ブチル化ヒドロキシ安息香酸、6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸、没食子酸、プロピルガーレート、尿酸、ソルビン酸、脂肪酸、アミン、スルフヒドリル

化合物、ジヒドロキシフマール酸のアスコルビルエステル、それらの医薬的に許容しうる塩、それらのアルキルエステル、それらの誘導体、およびそれらの混合物があるが、これらに限定されない。

本発明の組成物は局所的に投与されるビタミンを含有することもできる。このようなビタミンとしては、ビタミンA、アスコルビン酸、ビタミンB、ビオチン、パントテン酸、ビタミンD、ビタミンE、及びそれらの混合物、及びそれらの誘導体があるが、これらに限定されない。これらのビタミンの誘導体又は類似物、例えば合成ビタミンA類似物、天然ビタミンA類似物、幾何学的異性体及び立体異性体、およびそれらの混合物も使用することができる。

本発明の組成物において有用な他の有用な活性剤としては、抗ふけ活性剤、例えば亜鉛ピリチオン、オクトピロックスのセレンイウムジスルファード、硫黄、コールタールなどがある。

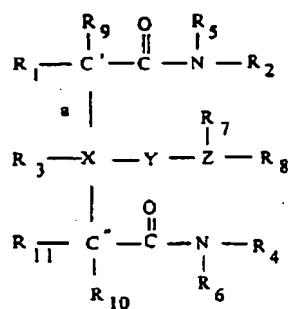
脱臭活性剤（例えば静菌剤、脱臭芳香剤、臭い吸収剤、臭い防止剤、など）については、*Antiperspirants and Deodorants* (K.Ladenらの編集, 1988) 中のE.P. Seitzらの“Deodorant Ingredients”の章に記載されている。*Antiperspirants and Deodorants*はthe Pharmaceutical Science and Technology Seriesの第6巻である。“Deodorant Ingredients”の章はここにその全体が参考として合体される。適当な脱臭静菌剤としては、2,2-メチレンビス(3,4,6-トリクロロフェノール)、2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシ(ジフェニルエーテル)、亜鉛フェノールスルホネート、2,2-チオビス(4,6-ジクロロフェノール)、p-クロロ-m-キシリノール、ジクロロ-m-キシリノールなどがある。2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシ(ジフェニルエーテル)が最も好ましく、一般にトリクロサンとして知られており、商標名Irgasan DP-300としてCiba-Geigy Corp.から入手可能である。トリクロサンを利用する場合は、それは組成物の約0.05重量%～約0.9重量%、好ましくは約0.1重量%～約0.5重量%の範囲で存在するであろう。静菌剤の他のタイプとしては、ナトリウムN-ラウロイルサルコシン、ナトリウムN-パルミトイルサルコシン、ラウロイルサルコシン、N-ミリストイルグリシン、カリウムN-ラウロイルサルコシン及びアルミニウムクロロヒドロキシラクテート (Reheis Chemical Companyより商品名Chlorace1として販売) がある。

本発明の組成物は制汗活性剤を含有することもできる。これらの制汗活性剤は約5～200ミクロンの平均粒度を有する粒状収斂性化合物であることが好ましい。適当な収斂性化合物としては、アルミニウムクロリド、アルミニウムクロロヒドレート、アルミニウムスルホカルボレート、アルミニウムスルフェート、アルミニウムジルコニウムクロロヒドレート、亜鉛スルフェート、亜鉛スルホカルボレート、及びジルコニウムクロロヒドレートがある。収斂化合物の好ましいタイプはアルミニウムクロロヒドレート及びアルミニウムジルコニウムクロロヒドレート、例えばRezal 36 GP Superultrafine(Reheis)及びReach AZP 908(Reheis)として商業的に入手可能な、アルミニウムジルコニウムテトラクロロヒドレックスグリシンである。有機金属収斂化合物は医薬製品中の有機マトリックス相及び分散粒子相の密度合致の目的に有利である低い密度を有する傾向がある。

上記の皮膚活性剤の混合物を本発明に合体することができる。

ジ-及び/又はトリ-塩基性カルボン酸のアルキルアミド

本発明の他の必須成分はジ-及び/又はトリー-塩基性カルボン酸又は酸無水物のアルキルアミドの形態のゲル化剤である。本発明において使用に適當なアルキルアミドは一般に下記式を有する：



式中、

a)  $R_1$  は、なし、ヒドロキシ、水素、アリール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖の  $C_1 - C_{22}$  アルキル、 $C_1 - C_{22}$  アルケニル、 $C_1 - C_{22}$  アルコキシ、 $C_1 - C_{22}$  アルキルエステル、 $C_1 - C_{22}$  アルキルエーテル、または  $C_1 - C_{22}$  アルキル置換アリールであり；

b)  $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  は、独立して又は一緒になって、水素、ヒドロキシ

b)  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  及び  $R_6$  は、独立して又は一緒になって、水素、ヒドロキシ

アリール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキルエステル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキルエーテル、またはC<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキル置換アリールであり；

c) R<sub>3</sub>は、なし、ヒドロキシ、水素、飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルエステル、またはC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルエーテルであり；

d) R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、独立して又は一緒になって、なし、水素、ヒドロキシ、アリール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキルエステル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキルエーテル、またはC<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキル置換アリールであり；

e) R<sub>9</sub>は、なし又は水素であり；

f) R<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>は、独立して又は一緒になって、なし、水素、ヒドロキシ、アリール、シロキサン、または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルエステル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルエーテル、またはC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル置換アリールであり；

g) Xは、なし、窒素、アリール又は—(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>n</sub>—(nは1～6の整数)であり；

h) Yは、なし、アシル又はカルボニルであり；

i) Zは、なし、水素、ヒドロキシ、アリール、シロキサン、窒素または飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐鎖又は環状鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキルエステル、C<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキルエーテル、またはC<sub>1</sub>—C<sub>22</sub>アルキル置換アリールであり；  
および

j) “a”は二重又は一重結合であり；

(i) Xがなしであるときは、Y、Z、R<sub>3</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>はなしであり、C'はC”

と直接結合され、R<sub>1</sub>は水素ではない；

(ii) X及びZがなしでなく且つYがなしであるときは、XはZに直接結合されている；

(iii) Zがなし、水素又はヒドロキシであるときは、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>はなしである；及び

(iv) “a”が二重結合であるときは、R<sub>3</sub>及びR<sub>9</sub>はなしである。

本発明において使用に適当なジ-及びノ又はトリー塩基性カルボン酸又は酸無水物のアルキルアミドとしては、くえん酸、トリカルパリル酸、アコニチン酸、ニトリロトリ酢酸、スクシン酸及びイタコン酸のアルキルアミドがあり、例えば1,2,3,-プロパントリブチルアミド、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリブチルアミド、1-プロペン1,2,3-トリオクチルアミド、N,N',N"-トリ(アセトデシルアミド)アミン、2-ドデシル-N,N-ジヘキシルスクシンアミド、及び2-ドデシル-N,N-ジブチルスクシンアミドがある。本発明での使用に好ましいものはジカルボン酸のアルキルアミド、例えばアルキルスクシン酸、アルケニルスクシン酸、アルキルスクシン酸無水物及びアルケニルスクシン酸無水物のジアミド、より好ましいものは2-ドデシル-N,N'-ジブチルスクシンアミドである。

アルキルアミドゲル化剤は、好ましくはゲル化剤骨格から外側に延びる、対立し且つ実質的に平行の末端鎖を有する。理論に拘束されないが、この特別な配列、又は“音叉”(tuning fork)構造形状はゲル又はスティック組成物の配合に必須のネットワークの形成を促進するものと思われる。ここで使用される「音叉構造形状」とは、二つの歯また(prong)を形成するために一端で縦に延びるハンドル部分を有する部品又は工具に似た形状を意味する。また、末端鎖はアシルアミド結合によりゲル化剤骨格に結合されていることが好ましく、その際アシルアミド結合のアシル部分はゲル化剤骨格に直接くっ付いている。

本発明のアルキルアミドは下記の一又は二工程反応手法を用いて合成される。

一工程手法は、反応温度、典型的にはアルキルアミンの沸点で又はその近くで、好ましくは約30℃～約200℃で、ジ-又はトリー塩基性有機酸又は酸無水物を適当なアルキルアミンで直接アミド化し、ついで過剰のアミンを除去する方法

である。ある種の反応はその発熱性でなされるので、外部加熱は不要である。

二工程手法は約30℃～約100℃の温度で三弗化ホウ素又は他のルイス酸触

媒を用いてジ-又はトリ-塩基性有機酸又は酸無水物をメタノールでエステル化し、ついで過剰のメタノール及び触媒を除去する方法である。得られたトリメチルエステルはついで適当なアルキルアミンを用い、ついで過剰のアミンを除去する上記一工程手法に記載したようにアミド化される。本発明のアルキルアミドは非高分子であることが好ましい。

本発明のアリキルアミドが組成物中に低レベルで含有される場合は、ゲルが形成される。高レベルでは又は他のゲル化剤が組成物中に含有される場合は、組成物の硬度は増加し、硬いスティックを形成する。ジ-又はトリ-塩基性カルボン酸のアルキルアミドは好ましくは約0.1%～約25%、より好ましくは約1%～約15%、最も好ましくは約1%～約10%の濃度で存在する。

#### 無水液状キャリヤー

本発明の医薬組成物は本発明のアルキルアミドのための無水液状キャリヤーを含有し、その際医薬キャリヤーは各々又は集合して約3～約20 (cal/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>、好ましくは約5～約16 (cal/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>、より好ましくは約5～約11 (cal/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>の溶解度パラメーターを有する1種又はそれ以上の無水液体を含有する。無水キャリヤーは周囲条件下で液体である。

液状キャリヤー又は他の物質についての溶解度パラメーター、及びこのようなパラメーターを決定するための手段は化学技術者には周知である。溶解度パラメーターの記述及びそれを決定する手段については、ここにその記述が参考として合体されるC.D.Vaughanの"Solubility Effects in Product, Package, Penetration and Preservation" 103 Pharmaceuticals and Toiletries 47-69, 1988年10月；及びC.D.Vaughanの"Using Solubility Parameters in Pharmaceuticals Formulation", 36 J. Soc. Pharmaceutical Chemists 319-333, 1988年9/10月に記載されている。

医薬組成物中の無水液状キャリヤーの濃度は、選ばれたキャリヤーのタイプ、キャリヤーと組み合わされて使用されるゲル化剤のタイプ、及び選ばれたキャリ

ヤー中の選ばれたゲル化剤の溶解度などにより変えられるであろう。無水液状キャリヤーの好ましい濃度は組成物の約10重量%～約80重量%、好ましくは約30重量%～約70重量%、より好ましくは約45重量%～約70重量%の範囲

である。

無水液状キャリヤーは人の皮膚への局所塗布に適する1種以上の無水液体を含有することが好ましく、その際キャリヤー及び液状キャリヤーの組み合せは周囲条件下で液状である。ここで使用される用語「無水」とは、本発明の医薬ゲル組成物、及びその医薬的に許容しうる活性剤以外の必須又は任意成分が付加水又は遊離水を実質的に含まないことを意味する。配合の立場から、これは、本発明の医薬ゲル組成物が配合前に医薬的に許容しうる活性剤と典型的に関連する水和の水以外に、約5重量%未満、好ましくは約3重量%未満、より好ましくは約1重量%未満、最も好ましくはゼロ重量%の遊離又は付加水を含有することが好ましいことを意味する。キャリヤーが、約28℃～約250℃、好ましくは約28℃～約100℃、より好ましくは約28℃～約78℃の温度で、選ばれたゲル化剤の濃度で選らばれたゲル化剤により均一な液状分散液、又は溶液又は他の均一な液体を形成できるならば、これらの無水液状キャリヤーは有機又はシリコーン含有、揮発又は非揮発性、極性又は非極性であることができる。無水液状キャリヤーは皮膚に改良された展延特性を与えるために低粘度を有することが好ましい。

無水液状キャリヤーはポリアルキルシロキサン、ポリアルキルアリールシロキサン、ポリエステルシロキサン、ポリエーテルシロキサンコポリマー、ポリフルオロシロキサン、ポリアミノシロキサン、及びそれらの組み合せからなる群から選ばれる変性又は有機官能性シリコーンキャリヤーを含有することが好ましい。これらの変性シリコーンキャリヤーは、周囲条件下で液状でなければならず、約100,000センチストークス未満、好ましくは約500センチストークス未満、より好ましくは約1センチストークス～約50センチストークス、さらにより好ましくは約1センチストークス～約20センチストークスの粘度を有する。これらの変性シリコーンキャリヤーは一般に化学技術者に知られており、その幾つかの例は、ここにその記述が参考として合体されるCosmetics, Science and Technolo

g, 27-104(M.Balsam及びE.Sagarin編、1972)；Sheltonの米国特許第4,202,879号(1980年5月13日発行)；Orrの米国特許第5,069,897号(1991年12月3日発行)に記載されている。

医薬組成物への使用に適する変性シリコーンキャリヤーとしては上記で明らか

にしたような化合物又は物質を包含し、一般に次のように特徴づけられるがこれらに限定されない：シリコーンポリエーテル又はシリコーングリコール(例えばジメチコーンコポリオール)；シリコーンアルキル-結合ポリエーテル(例えばGoldschmidt EM-90又はEM-97)；ベンダント/熊手/樹構造のシロキサン界面活性剤、トリシロキサン構造のシリコーン界面活性剤、及びABA/ $\alpha$ -Ωブロックコポリマーのシリコーン界面活性剤(例えばポリオキシアルキレン、ポリオキシエチレン又はエトキシル化ポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレン又はエトキシル化/プロポキシル化)；芳香族置換シリコーン皮膚軟化剤(例えばフェニル、 $\alpha$ -メチルスチリル、スチリル、メチルフェニル、アルキルフェニル)；他の官能基包含物を有するシリコーンコポリマー；水素、アルキル、メチル、アミノ、トリフルオロプロピル、ビニル、アルコキシ、アリールアルキル、アリール、フェニル、スチリル、ポリエーテル、エステル、カルボキシル；アルキルメチルシロキサン又はシリコーンワックス(例えばヘキシル、オクチル、ラウリル、セチル、ステアリル)；シラノール又はトリメチルシロキシである末端基を有するノニオン官能性シロキサンコポリマー；結合したメチコーン又はトリシロキサンである骨格基を有するノニオン官能性シロキサン；ノニオン性シリコーン界面活性剤；テトラエトキシシラン；テトラメトキシシラン；ヘキサメトキシシリコーン；オキシメトキシトリシロキサン；シリコーン乳化剤；シリコーン又はシロキサン樹脂、アルキルシリコーン樹脂、ポリオキシアルキレンシリコーン樹脂；MQ樹脂、例えばShiseido/Shin-etsu, 日本特許公告JP86143760、又はWalker Chem. GMBH(E P722970に記載)；アルコキシシロキサン；アルコキシシラン；メチコーン(ポリメチルアルキルシロキサン)；及びそれらの組み合せ。

本発明の医薬組成物に使用するための適当な変性シリコーンキャリヤーの非限定的例としては、Dow Corningから入手可能な下記の変性シリコーンがある：DC-

556 Cosmetic Grade Fluid(フェニルトリメチコーン); DC-704 Diffusion Pump Fluid(テトラメチル-テトラフェニル-トリシロキサン); DC-705 Diffusion Pump Fluid; DC-1784 Emulsion; DC-AF Emulsion; DC-1520-US Emulsion; DC-593 Fluid(ジメチコーン(及び)トリメチルシロキシシリケート); DC-3225 CFuid(シクロメチコーン(及び)ジメチコーンコポリオール); DC-190 Fluid(ジメチコーンコポリオール); DC-193 Fluid(ジメチコーンコポリオール); DC-1401(シクロメチコーン(及び)ジメチコノール); DC-5200 Fluid(ラウリルメチコーンコポリオール); DC-6603 Polymer Powder; DC-5640 Powder; DC-Q2-5220(ジメチコーンコポリオール); DC-Q2-5324(ジメチコーンコポリオール); DC-2501 Cosmetic Wax(ジメチコーンコポリオール); DC-2502 Fluid(セチルジメチコーン); DC-2503 Wax(ステアリルジメチコーン); DC-1731 Volatile Fluid(カプロイルトリメチコーン); DC-580 Wax(ステアロキシトリメチルシラン(及び)ステアリルアルコール); DC-1-3563(ジメチコナール); DC-X2-1286(ジメチコノール); DC-X2-1146 A(シクロメチコーン【及び】ジメチコノール); DC-8820 Fluid(アミノ官能性); DC-Q5-0158A Wax(ステアロキシトリメチルシラン); DC-X2-1318 Fluid(シクロメチコーン(及び)ビニルジメチコーン); DC-QF1-3593A Fluid(トリメチルシロキシシリケート); 及びそれらの組み合せ。

本発明の医薬組成物に使用するための適当な変性シリコーンキャリヤーの他の非限定的例としては、General Electricから入手可能な下記の変性シリコーンがある: GE SF-1023(ジメチル-ジフェニル-シロキサン); GE CF-1142(メチルフェニルシロキサン流体); GESF-1153(ジメチル-ジフェニル-シロキサン); GESF-1265(ジフェニル-ジメチル-シロキサン); GE SF-1328; GE SF-1188(ジメチコーンコポリオール); GE SF-1188A(シリコーンポリエーテルコポリマー); GE SF-1288(シリコーンポリエーテルコポリマー、ジメチル-メチル3-ヒドロキシプロピルエトキシル化); GE SF-1318(メチルエステルシロキサン); GE SF-1328(シリコーン界面活性剤、ジメチル-メチル3-ヒドロキシプロピルエトキシル化-プロポキシル化); GE SF-1550(メチルフェニルシロキサン、ヘキサメチル-3-フェニル-3-[[トリメチルシリル]オキシ]トリシロキサン); GE SF-1632(シリコーンワックス); GESS

-4267(ジメチコーン[及び]トリメチルシロキシシリケート)。

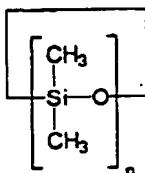
本発明の医薬組成物に使用するための適当な変性シリコーンキャリヤーの他の非限定的例としては、Goldschmidtから入手可能な下記の変性シリコーンがある: Abil EM-90(シリコーン乳化剤); Abil EM-97(ポリエーテルシロキサン); Abil Wax9810(シリコーンワックス又はC24-28メチコーン); Abil Wax 2434

(ステアリルジメチコーン); Abil Wax 9800D(ステアロキシジメチコーン); 及びTegomer H-Si 2111, H-Si2311, A-Si 2120, A-Si 2320, C-Si 2141, C-Si 2341, E-Si 2130, E-Si 2330, V-Si 2150, V-Si 2550, H-Si 6420, H-Si 6440, H-Si 6460( $\alpha$ -Qジメチコーンコポリマー)。

本発明の医薬組成物に使用するための適当な変性シリコーンキャリヤーの他の非限定的例としては下記のものがある: PPG IndustriesからのMasil 756(テトラブトキシプロピルトリシロキサン); ビス-フェニルヘキサメチコーン(Rhone-PoulencからSilbione Oils 70633 V30として入手可能); Silbione Oils 70646(Rhone-Poulencからのジメチコーンコポリオール); Silicone L-711, L-720, L-721, 及びL-722(Union Carbideからのジメチコーンコポリオール); Silicone L-7000, L-7001, L-7002, L-7004, L-7500, L-7600, L-7602, L-7604, L-7605及びL-7610(Union Carbideからのジメチコーンコポリオール); Unisil SF-R(CUPIからのジメチコノール); OlinからのSilicate Cluster(トリス[トリプトキシシロキシ]メチルシラン); Silicone Copolymer F-754(SWS Siliconesからのジメチコーンコポリマー); 及びそれらの組み合せ。

無水液状キャリヤーは1種以上の揮発性キャリヤーを、場合により1種以上の非揮発性キャリヤーと組み合わせて含有することが好ましい。ここで、用語「揮発性」とは周囲条件下で測定可能な蒸気圧を有するキャリヤーを言い、用語「非揮発性」とは周囲条件下で測定可能な蒸気圧を有しないキャリヤーを言う。これらの揮発性シリコーンキャリヤーはここに定義された必要な揮発度を有する環状、線状又は分岐鎖シリコーンであることができる。適当な揮発性シリコーンの非限定的例は、ここにその記述が参考として合体されるToddらの"Volatile Silicone Fluid for Cosmetics", Cosmetics and Toiletries, 91;27-32(1976)に記載さ

れている。これらの揮発性シリコーンのうちで好ましいものは約3～約7、より好ましくは約4～約5の珪素原子を有する環状シリコーンである。最も好ましくは下記式に適合するものである：



式中、nは約3～約7、好ましくは約4～約5、最も好ましくは5である。

これらの揮発性環状シリコーンは一般に約10センチストークス未満の粘度値を有する。ここに記載の全ての粘度値は、特記しない限り、周囲条件下で測定又は決定される。ここでの使用に適する揮発性シリコーンとしては、Cyclometicon e D-5(G.E.Siliconesから商業的に入手可能)；Dow Corning 344及びDow Corning 345(Dow Corning Corp.から商業的に入手可能)；GE 7207, GE 7158, 及びSilicon e Fluid SF-1202及びSF-1173(General Electric Co.から入手可能)；SWS-03314, SWS-03400, F-222, F-223, F-250, F-251(SWS Silicones Corp.から入手可能)；Volatile Silicones 7158, 7207, 7349(Union Carbideから入手可能)Masil SF-V (Mazirから入手可能) 及びそれらの組み合わせがあるか、これらに限定されない。

また、無水液状キャリヤーは、上記の好ましい変性シリコーンキャリヤー以外に又はそれと共に、非揮発性シリコーンキャリヤーを含有することができる。これらの非揮発性シリコーンキャリヤーは、下記式の各々と一致するものを包含する線状シリコーンであることが好ましいが、それらに限定されない：



式中、nは1より大きいか、1に等しい。これらの線状シリコーン物質は、一般に、周囲条件下で測定して、約100.000センチストークスまで、好ましくは約500センチストークス未満、より好ましくは1～約200センチストークス、さ

らにより好ましくは約1～約50センチストークスの粘度値を有するであろう。

制汗剤組成物への使用に適する非揮発性線状シリコーンの例としては、Dow Corning 200、ヘキサメチルジシロキサン、Rhone-Poulencから入手可能なRhodorsils Oil 70047、Mazerから入手可能なMasil SF Fluid、Dow Corning 225、Dow Corning 1732、Dow Corning 5732、Dow Corning 5750(Dow Corning Corp.から入手可能)；SF-96, SF-1066及びSF-18(350)Silicone Fluid(G.E.Siliconesから入手可能)；Velvasil及びViscasil(General Electric Co.から入手可能)；及びSilicone L-45, Silicone L530, Silicone L-531(Union Carbideから入手可能)、及びSiloxane F-221及びSilicone Fluid SWS-101(SWS Siliconesから入手可能)があるが、これらに限定されない。

また、無水液状キャリヤーはフルオロ界面活性剤、フルオロテロマー及びパーフルオロポリエーテルのようなフッ素化学品を含有することもでき、それらの幾つかの例はここにその記述が参考として合体されるCosmetics & Toiletries、フッ素化化合物の局所調合剤への使用、第III巻、47-62頁、(1996年10月)に記載されている。このような液状キャリヤーのより特別の例としてはパーフルオロポリメチレンイソプロピルエーテル、パーフルオロポリプロピルエーテル、アクリルアミドフッ素化テロマー、フッ素化アミド界面活性剤、過フッ素化チオール界面活性剤があるが、これらに限定されない。他のより特別の例としては、Dupont Performance Chemicalsから商品名Fluortress PFPE oilsとして入手可能なポリパーフルオロイソプロピルエーテル、及びDupont Performance Chemicalsから商品名Zonyl Fluorosurfactantとして入手可能なフルオロ界面活性剤シリーズがあるが、これらに限定されない。

適当な有機液状キャリヤーとしては、周囲条件下で液状である極性又は非極性の、飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、分岐又は線状又は環状の、有機化合物がある。これらのキャリヤーとしては、周囲条件下で液状である炭化水素油、アルコール、有機エステル及びエーテルがある。好ましい有機キャリヤーとしては、鉱油及び他の炭化水素油があり、それらの幾つかの例は、ここに記述が参考として合体されるTannerらの米国特許第5,019,375号(1991年5月28日発行)に記

載されている。他の適当な有機液状キャリヤーとしては、Permethyl199A, Permethyl 101A(Persperseから入手可能なPermethyl), Isoparシリーズの物質

(Exxonから入手可能)、イソヘキサデカン、ジイソプロピルアジペート、ブチルステアレート、イソドデカン、軽鉱油、ペトロラタム、及びその他の類似物質がある。

無水液状キャリヤーは、極性の、水不混和性の有機溶剤を実質的に未含有であることが好ましい。ここにおいて、「実質的に未含有」とは、ゲル固形組成物が好ましくは7重量%未満、より好ましくは約3重量%未満、さらにより好ましくは0重量%の無水有機極性溶剤を含有することを意味する。これらの溶剤は、周囲条件下で液状であり、一価及び多価アルコール、脂肪酸、一及び二塩基性カルボン酸と一価及び多価アルコールとのエステル、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、アルコールのポリアルコキシレートエーテル、及びそれらの組み合せを包含する。幾つかの無水液状極性有機溶剤の例は、ここにその記述が参考として合体されるBalsam及びSagarin編, *Cosmetics Science and Technology*, 第1巻, 27-104頁, (1972年); Sheltonの米国特許第4,202,879号(1980年5月13日発行); 及びLuebbeらの米国特許第4,816,261号(1989年3月28日発行)に記載されている。

上記したように、本発明の組成物はゲル又はゲルスティックとして配合することができる。これらのゲル又はゲルスティックは、顔又は身休用ゲル、ソフトゲル、クリーム、ローション、ロールオン組成物、バーソープ、リップ香膏、顔用湿潤剤、サンスクリーン、抗にきび調剤、局所鎮痛剤、制汗剤及び脱臭剤の形態を取る。医薬「ゲル」と医薬「スティック」とを質的に区別することは難しい。例えば、Schmolkaの論文, "Gel Pharmaceuticals", *Pharmaceutical & Toiletries*第99巻, (1984年11月), 69-76頁の議論に注目。一般に、ゲルは液体よりも、又はその形を維持しないペーストもより粘稠である。ゲルはスティックほど硬くない。典型的には、ゲルはソフトな、変形しうるがスティックは自立する固体物である。

#### 任意成分

場合により、本発明の医薬組成物はさらに湿润剤及び／又は皮膚保護剤を合体することができる。適当な化粧組成物は、ゲル、バーソープ、ソフトゲル、クリーム、メーキャップ、ローション、ロールオン、顔用湿润剤、又はゲルスティックなどを包含する。有用な湿润剤及び／又は皮膚保護剤は

Federal Register第48巻、No.32に開示されており、アロエベラ、アラントイン、アルミニウムヒドロキシドゲル、ビスマスサブニトレート、硼酸、カラミン、ココアバター、コーンスター、ジメチコーン、グリセリン、ラノリン、カオリン、ライブイーストセル誘導体、ペトロラタム、サメ肝臓油、炭酸水素ナトリウム、硫黄、タンニン酸、ホワイトペトロラタム、酢酸亜鉛、炭酸亜鉛及び酸化亜鉛、およびそれらの混合物を包含する。皮膚保護剤及び／又は湿润剤は、医薬組成物の好ましくは約0.001%～約2%、より好ましくは約0.01%～約1%含有する。

医薬ゲル及び／又はスティック中に慣用的に合体される他の成分を含有することもできる。合体することのできる種々の他の成分については、硬化剤、補強剤、キレート剤、着色剤、香料、乳化剤及び充填剤のような任意成分に注意が向けられる。これらの他の任意成分はさらに、ここにその記述が参考として合体されるBartonの米国特許第3,255,082号；Elsnauの米国特許第4,049,792号；Rubinoらの米国特許第4,137,306号；Hooperの米国特許第4,279,658号；Beckmeyerらのカナダ特許第1,164,347号；ヨーロッパ特許出願117,070号(1984年8月29日公開)；及びGeriaの"Formulation of Stick Antiperspirants and Deodorants", Pharmaceutical and Technology, 99:55-60(1984)に記載されている。

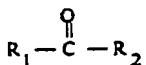
乳化剤は本発明において特に有用である。これらの乳化剤としては、油中水型エマルジョンの形成に有用なノニオン性界面活性剤を包含する。本発明に使用される乳化剤のレベルは典型的には約10%未満、好ましくは約5%未満である。

これらの乳化剤の例としては、脂肪アルコールのポリオキシエチレンエーテル、及びポリオキシエチレン-ポリシロキサンコポリマーがある。このような乳化剤は、ここにその全体が参考として合体されるRaleighらのE P O出願第373,424号；及びCedenoらの米国特許第530,671号(1991年7月2日発行)に開示されている。

好ましくは、本発明の組成物が固形エマルジョンの形態であるときは、組成物は界面活性剤を含有する。これはゲルの形成のために組成物を冷却した際に不連続相が分散されてとどまることを保証する。ここでの使用には皮膚から容易にリンスされる界面活性剤が好ましい。

増粘剤も本発明において有用である。これらを使用する場合のこれらの選択及びレベルは、ゲル組成物の美感に有意な影響を与えないようにすべきである。増粘剤の典型的なレベルは約5%未満のレベルである。該増粘剤の例としては、ここにその全体が参考として合体されるTannerらの米国特許第4,985,238号(1991年1月15日発行)に開示されている。これらの増粘剤としては、ワックス様物質、例えば密蠅、ケラシン、水素化ひまし油、合成ワックス、例えばFisher Tropschワックス、微結晶ワックス、ポリエチレンワックス、及びそれらの混合物がある。

上記のアルキルアミドゲル化剤と共に、本発明の組成物は他のゲル化剤を合体することもできる。適当な他のゲル化剤はここにその全体が参考として合体されるHofrichterらの米国特許第5,429,816号(1995年7月4日発行)に開示されている。ゲル化剤は下記式を有するものを包含する：

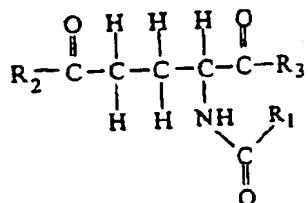


式中、 $R_1$ は $OR_2$ 又は $NR_2R_3$ であり(その際 $R_2$ 及び $R_3$ は独立して又は一緒になって、水素、アリール、シロキサン、飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖、分岐又は環状の $C_1-C_{22}$ アルキル、 $C_1-C_{22}$ アルコキシ、 $C_1-C_{22}$ アルキル置換アリール、又は $C_1-C_{22}$ アルキル置換アリールラジカルである); $R_2$ は飽和又は不飽和の、置換又は未置換の、直鎖又は分岐鎖の $C_1-C_{36}$ アルコキシである。これらの群の中で好ましいゲル化剤としては、12-ヒドロキシステアリン酸、12-ヒドロキシステアリン酸メチルエステル、12-ヒドロキシステアリン酸エチルエステル、12-ヒドロキシステアリン酸ステアリルエステル、12-ヒドロキシステアリン酸ベンジルエステル、12-ヒドロキシステアリン酸アミド、12-ヒドロキシステアリン酸のイソプロピルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸の

ブチルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸のベンジルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸のフェニルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸のセブチルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸のシクロヘキシルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸の1-アダマンチルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸の2-アダマンチ

ルアミド、12-ヒドロキシステアリン酸のジイソプロピルアミド、12-ヒドロキシラウリン酸、及び16-ヒドロキシヘキサデカン酸、それらの誘導体及びそれらの混合物がある。

また、米国特許第5,429,816号には下記式を有するゲル化剤がある：



式中、R<sub>1</sub>は約6～約22の炭素原子を有する分岐、線状又は環状のアルキル、アリール、アリールアルキルラジカルであり；R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同じ又は異なるアルキル、アリール、アリールアルキルエステルラジカル又はアルキル、アリール、アリールアルキルアミドラジカルであり、その際部分は分岐鎖、直鎖又は環状鎖であり且つ約20の炭素原子を有する。この群の中で好ましいゲル化剤としては、N-ラウロイルグルタミン酸ジエチルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジプロピルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジヘキシルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジオクチルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジデシルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジドデシルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジヘキサデシルアミド、N-ラウロイルグルタミン酸ジステアリルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジプロピルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジヘキシルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジヘプチルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジオクチルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジデシルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジドデシルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジヘキサデシルアミド、N-ステアロイルグルタミン酸ジテトラデシルアミド。

イルーグルタミン酸ジヘキサデシルアミド、N-ステアロイルーグルタミン酸ジステアリルアミド、及びそれらの混合物がある。上記の付加的ゲル化剤の混合物も本発明に合体させることができること。

これらのゲル化剤の混合物も本発明に合体させることができる。

粒状物及びフィラー物質も本発明組成物に包含されうる。これらの物質は典型的には約0.5%～約5%、好ましくは約3%以下のレベルで使用される。このような物質は、ここにその全体が参考として合体されるTannerらの米国特許第5,019,375号(1991年5月28日発行)に開示されている。適当なフィラー物質としては、コロイドシリカ(例えば、Cab-O-Sil,CabotCorp.より販売)、クレー(例えばペントナイト)、疎水性(四級化)クレー、シリカ/アルキナ増粘剤、シリケート粉、例えばタルク、アルミナシリケート、及びマグネシウムシリケート、変性コーンスター、金属性ステアレート、及びそれらの混合物がある。安定化剤としてのこのようなフィラーの医薬スティックへの使用については、ここにその全体が参考として合体されるDavyらの米国特許第4,126,679号(1987年11月21日発行)に開示されている。他の粒状物質としては、粒状親水性ポリマー、例えばセルロールエーテルポリマー、変性デンプン、ポリアミド、及びポリペプチドがある。

洗い落とし剤は、成分、特にゲル化剤及び非極性非揮発性油を洗い落とすことのできる容易性を改良するために使用することができる。洗い落とし剤は非液状であることが非常に好ましい。洗い落とし剤は典型的には約0.1%～約10%の量で医薬組成物中に存在する。

典型的な洗い落とし剤は、式 $R_1(OCH_2CH_2)_nOH$ を有するポリオキシエチレンエーテル；式 $R_1CO(OCH_2CH_2)_nOH$ を有するポリオキシエチレンエステル；式 $(R_1COO)CH_2CH(OH)CH_2(OCH_2CH_2)_nOH$ 又は $HOCH_2CH(OOCR_1)CH_2(OCH_2CH_2)_nOH$ を有するポリオキシエチレングリセリルエステル；及び $R_1COOCH_2CH(OOCR_2)CH_2(OCH_2CH_2)_nOH$ を有するポリオキシエチレングリセリルジエステル、好ましくはポリオキシエチレンエステルからなる群から選ばれる非液状のものである。上記式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は置換又未置換で、好ましくは約4～約22の炭素原子を有することができ

る、同じ又は異なるアルキル、アルケニル、又は芳香族炭化水素ラジカルであり；nは約2～約80である。

このような洗い落とし剤の好ましい例としては、ceteth-2からceteth-30、steareth-2からsteareth-30、ceteareth-2からceteareth-30、PEG-2ステアレ

ートからPEG-30ステアレート、PEG-12イソステアレート、PEG-16水素化ひまし油、PEG-40水素化ひまし油、及びPEG-20グリセリルステアレートがあり、より好ましくはceteareth-20、steareth-21、PEG-20ステアレート、及びPEG-16水素化ひまし油、最も好ましくはceteareth-20である。

#### 製造方法

本発明は当業者に知られており、且つここに参考として合体されるGels and Sticks Formulary, 99 Pharmaceutical & Toiletries 77-84, 1984に記載の典型的な方法を使用して成されうる。方法は下記のものが特に有用である。

ゲル化剤及びキャリヤーを熱源付きの容器中で組み合せる。混合物が均一な溶融液を形成するまで、混合物を攪拌しながら約80℃～約130℃に加熱する。好ましくは、均一な溶融液は混合温度、典型的には約65℃～約120℃に冷却される。代わりに、混合物が均一な溶融液を形成するまで、混合物は混合温度に単に加熱されることができる。しかしながら、この代替法は典型的にはむしろ実際に過熱となり、ついで冷却される。局所皮膚活性剤及び他の成分、例えば芳香剤、着色剤を、攪拌下に上記容器中の均一な溶融液へ加える。混合物を増粘が始まるまで冷却し、ついで混合物を容器に注ぎ、周囲温度に冷却させる。好ましくないが、局所皮膚活性剤は第1工程でゲル化剤及び液状基礎物質と共に加えることができる。

#### 使用方法

本発明は汗及び人の汗に関連する悪臭を防ぐ方法を提供するものである。これらの方法は安全且つ有効量の本発明の医薬ゲルを人の皮膚に塗布することを包含する。ここで使用される用語「安全且つ有効量」とは、人の脇の下の汗に関係する悪臭を除去又は十分に減少させるのに有効な量であるが、妥当なリスク/利益割合で人への使用に安全であることを意味する。典型的には、使用される安全且

つ有効量は皮膚の表面積あたり約0.1g～約1.0gである。

#### 実施例

下記の例は本発明の範囲内の実施態様をさらに説明し且つ実証するものである

これらの例は単に説明の目的のためのものであり、本発明を限定するものと解

すべきでなく、本発明の範囲及び精神を逸脱することなく、多くの変形が可能である。以下の例中の組成物のレベルは組成物の全重量により表わされる。

表1は、本発明のアルキルアミドゲル化剤が合体された医薬ゲル-固形スティック組成物の例を包含する。組成物は慣用の手法を用いて各欄の成分を組み合せ且つ混合することにより形成される。

表 1

成 分	実施例 I	実施例 II	実施例 III	実施例 IV	実施例 V
シクロメチコーン <sup>1</sup>	71.0	71.5	46.0	62.0	29.25
オクチルドデカノール <sup>2</sup>	18.0	18.0	14.0	—	—
ペトロラタム <sup>3</sup>	—	—	—	—	55.0
C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> アルキル					
ベンゾエート <sup>5</sup>	—	—	—	20.0	—
12-ヒドロキシステアリン酸 <sup>4</sup>	—	—	—	13.0	—
1,2,3-プロバントリプチル					
アミド	10.0	5.0	—	—	15.0
2-ヒドロキシ-1,2,3-					
プロバントリプチルアミド	—	—	25.0	—	—
1-プロベン-1,2,3-					
トリオクチルアミド	—	—	—	3.0	—
2-ドデシル-N,N'-ジヘキシル					
スクシンアミド	—	5.0	—	—	—
サリチル酸	1.0	—	—	2.0	—
グリコール酸	—	0.5	—	—	—
クロトリマゾール	—	—	2.0	—	—
トリクロサン	—	—	—	—	0.75

1 - Dow Corning 245 Fluid; General Electric SF-1202

2 - Jarchem Jarcol I-20

3 - Witco White Perfecta

4 - Acme Hardesty

5 - Finsolv; Finetex

表2は、本発明のアルキルアミドゲル化剤が合体された医薬ソフトゲル組成物の例を包含する。組成物は慣用の手法を用いて各欄の成分を組み合せ且つ混合

することにより形成される。

表 2

成 分	実施例VI	実施例VII	実施例VIII	実施例IX	実施例X
シクロメチコーン <sup>1</sup>	80.0	80.5	76.0	74.0	—
オクチルドデカノール <sup>2</sup>	18.0	18.0	—	20.0	—
ペトロラタム <sup>3</sup>	—	—	—	—	—
C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> アルキル					
ベンゾエート <sup>6</sup>	—	—	20.0	—	—
12-ヒドロキシステアリン酸 <sup>4</sup>	—	—	—	3.0	—
ジェチルフタレート	—	—	—	—	98.25
1,2,3-プロバントリプチル					
アミド	1.0	0.5	—	—	1.0
2-ヒドロキシ-1,2,3-					
プロバントリプチルアミド	—		2.0	—	—
1-ブロベン-1,2,3-					
トリオクチルアミド	—	—	—	1.0	—
2-ドデシル-N,N'-ジヘキシル					
スクシンアミド	—	0.5	—	—	—
サリチル酸	1.0	—	—	2.0	—
グリコール酸	—	0.5	—	—	—
クロトリマゾール	—	—	2.0	—	—
トリクロサン	—	—	—	—	0.75

1 - Dow Corning 245 Fluid; General Electric SF-1202

2 - Jarchem Jarcol I-20

3 - Witco White Perfecta

4 - Acme Hardesty

5 - Finsolv; Finetex

## [国際調査報告]

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/US 97/24251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K47/18

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94 24997 A (PROCTER & GAMBLE) 10 November 1994 see page 4, line 14 - page 6, line 1; claims; examples	1-9
Y	WO 95 30405 A (PROCTER & GAMBLE) 16 November 1995 see page 3, line 30 - page 5, line 30; claims; examples 1-26	1-9
Y	WO 96 25388 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG ;KWETKAT KLAUS (DE); KOCH HERBERT (DE); R) 22 August 1996 see the whole document	1-9
Y	FR 1 459 810 A (SEEKAY CHEMICAL COMPANY) 6 February 1967 see claim 2; example 4	1-9
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "16" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 1998

Date of mailing of the international search report

22/05/1998

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentzaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 97/24251

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 263 678 A (MITSUBISHI PETROCHEMICAL CO ; TOYOTA MOTOR CO LTD (JP)) 13 April 1988 see page 6, line 48 - page 7, line 45; claim 16	1-9
Y	US 3 857 879 A (ABRAMITIS W) 31 December 1974 see examples	1-9
Y	US 3 946 074 A (ABRAMITIS WALTER W) 23 March 1976 see examples	1-9
A	GB 944 515 A (CIBA) 18 December 1963 see the whole document	1-9
A	WO 96 33699 A (EMISPHERE TECH INC ; MILSTEIN SAM J (US)) 31 October 1996 see page 40, line 15 - page 41, line 25; examples 10,12	10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 97/24251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9424997	A 10-11-1994	AT 156011 T AU 6706494 A BR 9406438 A CA 2160364 A DE 69404646 D DE 69404646 T EP 0696188 A ES 2105704 T FI 955109 A JP 8509729 T NO 954258 A US 5733534 A		15-08-1997 21-11-1994 09-01-1996 10-11-1994 04-09-1997 05-03-1998 14-02-1996 16-10-1997 26-10-1995 15-10-1996 22-12-1995 31-03-1998
WO 9530405	A 16-11-1995	US 5516511 A AU 2390095 A CA 2189564 A EP 0758224 A JP 10500405 T		14-05-1996 29-11-1995 16-11-1995 19-02-1997 13-01-1998
WO 9625388	A 22-08-1996	DE 19505368 A AU 4173196 A EP 0809625 A		22-08-1996 04-09-1996 03-12-1997
FR 1459810	A 06-02-1967	DE 1518315 A GB 1085878 A US 3326974 A		24-07-1969 20-06-1967
EP 0263678	A 13-04-1988	JP 63113058 A CA 1289687 A DE 3776060 A JP 8005998 B JP 63225642 A US 4863997 A		18-05-1988 24-09-1991 27-02-1992 24-01-1996 20-09-1988 05-09-1989
US 3857879	A 31-12-1974	US 3946074 A DE 1812482 A FR 1594920 A GB 1247530 A NL 6817340 A		23-03-1976 03-07-1969 08-06-1970 22-09-1971 06-06-1969

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interna	Application No
PCT/US 97/24251	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3946074 A	23-03-1976	US	3857879 A	31-12-1974
GB 944515 A		CH	392978 A	
		DE	1174018 B	
		FR	1283304 A	20-06-1962
		NL	259508 A	
		US	3198828 A	03-08-1965
WO 9633699 A	31-10-1996	AU	5734096 A	18-11-1996
		GB	2314508 A	07-01-1998

---

フロントページの続き

(72)発明者 スウェイル, デイヴィッド フレデリック  
アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、  
リッジウッド、アベニュー 2797